

Leishmanioses (Evaluations)

Date de création du document 2008-2009

QCM

QUESTION 1/9 :

Chez leur hôte vertébré les leishmanies sont présentes sous forme :

- A - d'amastigotes
- B - d'épimastigotes
- C - de promastigotes
- D - de trypomastigotes procycliques
- E - de trypomastigotes métacycliques

(Réponse : A)

QUESTION 2/9 :

Quel organite est particulièrement développé et caractéristique dans la forme parasitaire des leishmanies chez les vertébrés ?

- A - le flagellé
- B - le noyau
- C - le kinétoplaste
- D - la membrane ondulante
- E - le complexe apical

(Réponse : C)

QUESTION 3/9 :

Les leishmanies sont des parasites intracellulaires chez l'hôte vertébré. Les cellules hôtes peuvent être :

- A - les hématies
- B - les macrophages
- C - les lymphocytes
- D - les myocytes
- E - les hépatocytes

(Réponse : B)

QUESTION 4/9 :

Le vecteur des leishmanies est :

- A - un moustique**
- B - une tique**
- C - une mouche**
- D - un phlébotome**
- E - une punaise**

(Réponse : D)

QUESTION 5/9 :

Parmi les propositions suivantes une est fausse, laquelle ?

- A - Leishmania infantum est un parasite du chien**
- B - Leishmania infantum est l'unique agent de la leishmaniose viscérale**
- C - L'infection par Leishmania infantum est le plus souvent asymptomatique**
- D - Leishmania infantum est présent en région méditerranéenne et en Amérique du Sud**
- E - Leishmania infantum est un agent opportuniste au cours de l'infection par le VIH**

(Réponse : B)

QUESTION 6/9 :

Quelle manifestation est inhabituelle au cours d'une leishmaniose viscérale méditerranéenne ?

- A - pâleur cirreuse**
- B - splénomégalie dépassant l'ombilic**
- C - amaigrissement**
- D - fièvre en plateau**
- E - signes hémorragiques**

(Réponse : D)

QUESTION 7/9 :

Quelle proposition ne fait pas partie des modifications hématologiques liées à la leishmaniose viscérale ?

- A - anémie normochrome**
- B - thrombopénie**
- C - leucopénie**

D - hyperéosinophilie

E - accélération de la vitesse de sédimentation

(Réponse : D)

QUESTION 8/9 :

Laquelle de ces propositions, concernant le traitement des leishmanioses viscérales, est fausse ?

A - la miltéfosine est active per os

B - les antimoniés ont des effets secondaires sur la fonction pancréatique

C - en Europe la forme liposomale d'Amphotéricine B est trop onéreuse pour se substituer aux antimoniés

D - la toxicité rénale de la forme liposomale d'Amphotéricine B est très peu marquée

E - l'aminosidine est en cours d'évaluation

(Réponse : C)

QUESTION 9/9 :

Quelle proposition concernant les leishmanioses cutanées est fausse ?

A - sont dues en France à *Leishmania infantum*

B - siègent en zone cutanée découverte accessible au vecteur

C - peuvent sévir par épidémies en milieu rural

D - peuvent sévir par épidémies en milieu urbain

E - finissent toutes par guérir sans séquelles

(Réponse : E)

CAS CLINIQUE

Scénario :

Thomas B. est hospitalisé à l'âge de 3 ans 10 mois pour une fièvre désarticulée évoluant depuis 2 mois avec asthénie. A l'entrée, l'enfant pèse 14,6 kg pour une taille de 101 cm, la température est de 38,°C. Il est pâle et présente une splénomégalie et une hépatomégalie de 5 et 3 cm de débord. Thomas vit près de Nice à Sclos de Contes. Il ne présente pas d'infection par le virus HIV, ne prend aucun traitement immunosuppresseur et n'a jamais présenté de maladie opportuniste caractéristique d'un déficit immunitaire. La numération formule sanguine montre une neutropénie (leucocytes à 5,5 giga/L dont 12% de polynucléaires neutrophiles et 81% de lymphocytes), des plaquettes à 72 giga/L, une hémoglobine à 3 mmol/L. Le taux de prothrombine est normal (99%), ainsi que le temps de céphaline-kaolin (34 s). La vitesse de sédimentation est élevée (81 mm à la première heure). La protéinémie est augmentée à 85 g/L. L'électrophorèse des protéines sériques montre une albumine diminuée et une hypergammaglobulinémie d'apparence polyclonale. Les IgG sont augmentées à 38,8 g/L (normale 5,24-9,73). La recherche d'anticorps spécifiques anti-Leishmania par immunofluorescence (IF) est positive (1/640ème). Le Western-blot révèle un profil évocateur de leishmaniose évolutive. Le myélogramme (frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa) montre de nombreux amastigotes de leishmanies. La culture sur milieu NNN permet d'obtenir des promastigotes dont l'étude des isoenzymes conduit à l'identification précise de *Leishmania Infantum*, zymodème MON-1.

L'enfant est traité par de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) en une perfusion quotidienne pendant 6 jours.

L'évolution a été rapidement favorable avec apyrexie obtenue en 24 heures, normalisation des globules blancs et des plaquettes en 7 jours (l'anémie a été corrigée complètement en 45 jours) et disparition de la splénomégalie en un mois.

QUESTION 1/4 :

Dans cette observation quelles données cliniques font évoquer le diagnostic de leishmaniose ?

Réponse attendue :

En premier lieu l'association fièvre, pâleur, splénomégalie et le séjour en zone d'enzootie leishmanienne. En seconde ligne l'amaigrissement, l'hépatomégalie, le jeune âge.

Commentaire :

L'aspect clinique de la Leishmaniose viscérale infantile (LVI) est ici typique et de diagnostic aisé.

Chez un enfant de 1 à 4 ans, après une incubation de durée très variable, s'installe progressivement de la fièvre accompagnée de pâleur. La fièvre est habituellement modérée, résiste aux antibiotiques et constitue le principal élément clinique initial de la maladie. Mais son cours est irrégulier : des phases de plusieurs jours ou semaines d'apyrexie sont possibles en l'absence de tout traitement. Au cours de la journée, les prises répétées de

température montreraient des variations importantes et déconcertantes: c'est la classique « fièvre folle » des premières descriptions.

La pâleur, traduisant l'anémie, n'est pas toujours marquée au début; c'est un signe classique après plusieurs semaines d'évolution. Une nuance « chamois » serait plus évocatrice, sur peau blanche.

L'examen clinique retrouve assez rapidement une altération modérée de l'état général avec amaigrissement, une hépatomégalie, une splénomégalie et, parfois une polyadénopathie. La rate va devenir volumineuse au cours de l'évolution, pouvant dépasser l'ombilic et plonger dans le petit bassin. Au début, elle est modérée, débordant de 3 à 4 cm le rebord costal, et est indolore à la palpation. Même en l'absence de traitement spécifique, elle peut régresser pour augmenter secondairement de volume. La splénomégalie est un signe très fréquent, mais non constant. Son absence s'observe davantage chez le grand enfant et l'adulte.

L'hépatomégalie est un peu moins fréquente, et son volume reste en général modéré. Elle peut exister en l'absence de splénomégalie .

QUESTION 2/4 :

Dans cette observation quelles données biologiques font évoquer le diagnostic de leishmaniose ?

Réponse attendue :

La pancytopenie, le syndrome inflammatoire, l'hypergammaglobulinémie G.

Commentaires :

A) Pancytopenie

L'anémie, responsable de la pâleur cutanée, est longtemps modérée mais peut aboutir à des chiffres très bas d'hémoglobine. Elle est la conséquence d'une hémolyse périphérique où interviennent l'hypersplénisme et un mécanisme auto-immun. Il n'est pas rare d'observer un test de Coombs positif. L'haptoglobine est effondrée. La leucopénie est liée à une neutropénie d'emblée très prononcée, mais peut être masquée en cas de surinfection. La thrombopénie est plus tardive, et descend rarement au-dessous de 50 000 plaquettes.

B) Syndrome inflammatoire

Il est classiquement exprimé par une vitesse de sédimentation globulaire très élevée (voisine de 100 mm à la première heure) et une hyperprotidémie globale (80 à 100 g/l). Mais l'albuminémie est rapidement diminuée, et peut, même en l'absence d'atteinte rénale majeure, passer au-dessous du seuil de 30 mg/l et expliquer ainsi la présence d'œdèmes. Les protéines de l'inflammation (C reactive protein, orosomucoïde), sont très élevées, sauf l'haptoglobine dont la chute traduit l'hémolyse intravasculaire. Le complément sérique est parfois augmenté, mais plus souvent abaissé.

C) Perturbations immunitaires

Il existe une élévation considérable des immunoglobulines (Ig), qui explique l'augmentation des protides totaux alors que l'albumine est diminuée. Elle est polyclonale, et porte surtout sur les IgG et, plus rarement, les IgM. On observe souvent des autoanticorps (facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires, anti-muscle lisse, cryoglobulines) ou des sérologies virales et bactériennes faussement positives (typhoïde). L'étude des perturbations immunitaires entraînées par la maladie a, depuis longtemps, souligné un déficit acquis de l'immunité cellulaire vis-à-vis du parasite lui-même et mais aussi d'autres antigènes.

QUESTION 3/4 :

Dans cette observation quels sont les arguments confirmant le diagnostic de leishmaniose ?

Réponse attendue :

Au premier rang, les amastigotes dans les frottis de moelle, en second la positivité des examens sérologiques.

Commentaire :

Les amastigotes de leishmanies sont recherchés d'abord sur un frottis de moelle osseuse coloré au May-Grünwald-Giemsa. Les parasites sont parfois en grand nombre, intracellulaires et apparaissant extracellulaires par rupture des cellules qui les contenaient. Parfois, ils sont difficiles à mettre en évidence. Un échec initial ne permet pas de récuser le diagnostic. On peut rechercher le parasite dans d'autres organes: rate, foie, ganglions (Afrique orientale, Inde). La découverte d'un seul parasite confirme le diagnostic. La mise en culture de matériel de ponction reste utile lorsque le parasite n'est pas trouvé sur les frottis. Elle se pratique sur le classique milieu NNN et/ou sur milieux pour cultures cellulaires additionnés de sérum de veau foetal (RPMI, Milieu de Schneider). Plusieurs repiquages sont parfois nécessaires, allongeant d'autant de semaines les délais de réponse. Néanmoins, la culture est indispensable pour une identification précise de l'espèce leishmanienne responsable. La recherche d'anticorps peut se faire par plusieurs techniques, mais les plus utilisées sont l'immunofluorescence indirecte (IFI) et l'ELISA. La sensibilité est bonne (> 90%), même si elle paraît moindre avant l'âge de 4 mois et en cas de corticothérapie associée. En France, la spécificité des examens est bonne puisque les faux positifs y sont rares: trypanosomiase, ou éventuellement, paludisme. L'immunoempreinte (Western-blot) est encore plus sensible et plus spécifique, mais sa réalisation relève du laboratoire spécialisé. L'utilisation combinée de plusieurs techniques sérologiques permet d'éliminer la majorité des causes d'erreurs. En cas de terrain immunodéprimé, la sérologie perd beaucoup de sa sensibilité. La technique d'amplification génique (PCR) sur prélèvement médullaire voire sur le sang périphérique est d'une sensibilité remarquable. Sa réalisation est encore réservée à quelques laboratoires et paraît particulièrement intéressante.

QUESTION 4/4 :

En France quelle alternative auriez-vous pu proposer au traitement par l'amphotéricine B liposomale ? Pourquoi a-t-on opté pour ce dernier.

Réponse attendue :

Le traitement classique fait appel aux dérivés de l'antimoine pentavalent (Glucantime®, Pentostam®). Celui-ci nécessite une surveillance hospitalière de 28 jours : surveillance des fonctions cardiaque, rénale et pancréatique. L'indication de l'amphotéricine B liposomale est justifiée, malgré son prix très élevé, par sa meilleure tolérance et le raccourcissement de la durée d'hospitalisation nécessaire.